Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle

STAUUNGS-, ISCHÄMIE- UND HYPOXÄMIEBEDINGTE MORPHOLOGISCHE LEBERVERÄNDERUNGEN IM NEUGEBORENEN-, SÄUGLINGS- UND KLEINKINDALTER BEI HERZMISSBILDUNGEN IN KORRELATION ZU KLINISCHEN DATEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Hans-Joachim Rost
aus
Karl-Marx-Stadt

1980

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle

STAUUNGS-, ISCHÄMIE- UND HYPOXÄMIEBEDINGTE MORPHOLOGISCHE LEBERVERÄNDERUNGEN IM NEUGEBORENEN-, SÄUGLINGS- UND KLEINKINDALTER BEI HERZMISSBILDUNGEN IN KORRELATION ZU KLINISCHEN DATEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Hans-Joachim Rost
aus
Karl-Marx-Stadt

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann
Berichterstatter: Univers. Dozent Dr. med. H. Fischbach
(Prof. Dr. med. A. Bohle)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	4
Material und Methoden	4
Ergebnisse	10
Diskussion	26
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	36

EINLEITUNG

Bei Sektionen von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit kongenitalen Herzfehlern waren Leberveränderungen aufgefallen, die einen ungewöhnlich schweren Grad der Parenchymschädigung zeigten. Bei einer Anzahl von Fällen mit komplizierten Linksherzvitien waren die Leberepithel-Nekrosen sehr viel ausgedehnter als die üblicherweise umfangreichen, akut stauungsbedingten Veränderungen z.B. bei der Tricuspidalatresie, ohne daß schwere Lungenstauungen vorlagen. Diese ungewöhnlichen Befunde waren Anlaß, zu untersuchen, welche angeborenen Herzvitien im frühen Kindesalter zu Leberparenchymschäden führen und welche pathogenen Faktoren-Stauung, Hypoxämie, Ischämie-für diese Leberveränderungen maßgeblich sind.

MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Untersuchung umfaßt 62 Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder, die mit einer Ausnahme (1973) in den Jahren 1974 und 1975 an einem angeborenen Herzfehler verstorben sind.

Die Kinder waren in der Kardiologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen untersucht worden (z.T. Herzkatheter). Nach dem Tod wurden sie im Pathologischen Institut der Universität Tübingen obduziert.

29 (47%)der Kinder verstarben innerhalb der ersten 16 Lebenstage,
24 (29%) vor Ablauf des ersten Lebensjahres,
9 (14%) überlebten bis zu 7 Jahren.

Die Geschlechtsverteilung verhält sich wie 1:1 = weiblich : männlich.

Obduktionstermin und -technik

In 3 (5%) der Fälle kamen die Leichen nach 4 Tagen,
in 10 (16%) nach drei Tagen,
in 20 (32%) nach zwei Tagen,
in 26 (42%) nach einem Tag und
in 3 (5%) der Fälle noch am Todestag zur Obduktion.

Das Herz wurde nach folgender Technik seziert:
Entnahme des gesamten Herz-Lunge-Präparates. Abpräration des Thymus. Präparation der Vena cava inferior, superior sowie der linken Vena subclavia. Abpräparation des Pericards, Freilegung des Gefäßbandes von allen Seiten. Über Einschnitt in Vena cava inferior - Vena cava superior Eröffnung des rechten Herzens (re.Herzrohr/re. Vorhof - re.Ventrikel). Schnitt in die Ausflußbahn und den Truncus pulmonalis, Sondierung des Ductus Botalli. Einschnitt in das Venenkreuz, Sondierung der Lungenvenen, Eingang in den linken Vorhof, linken Ventrikel, Unterminierung der A.pulmonalis, Eröffnung der Ausflußbahn des linken Ventrikels, Schnitt in die Aorta, Eröffnung der großen Gefäße.
Diagnose des Herzfehlers.
Bei Atresien erfolgte die Schnittführung auf die Atresie von beiden Seiten zu.
Entnahme der Gewebsprobe aus der Leber:
Die Leber wurde von der oberen Konvexität bis zur Pfortader eingeschnitten und aus der Schnittfläche - des linken Leberlappens - ein ca. 4 x 4 x o.5 cm großes Gewebsstück zur histologischen Untersuchung entnommen.

Histologische Technik

Nach Fixieren in 4%-igem Formalin wurde das Gewebe auf ca. 2 x 2 x o.5 cm zurechtgeschnitten und in der Histokinette (Fa.Jung) in Paraplast (Schmelzpunkt 56°C) eingebettet

Nach Herstellung von 5 µm dicken Schnitten kamen folgende Färbungen zur Anwendung :

Hämatoxylin-Eosin,
Berliner-Blau-Reaktion mit Kernechtrot-Gegenfärbung,
van Gieson- und Masson-Goldner-Färbung.

Ferner wurde ein Gefrierschnitt mit Neutralfett gefärbt.

Beurteilung der histologischen Befunde

Für die Sinus- und Zentralvenenstauung gelten : pralle Füllung mit Erythrozyten entspricht +++, vereinzelte Erythrozytenansammlungen, lockere Verteilung von Erythrozyten über die Sinusoide entspricht +. Das Zwischenstadium wird mit ++ bezeichnet.

Die Zentralvenenerweiterung läßt sich nur sehr schwer abschätzen, da hier von vornherein unterschiedliche Durchmesser verhanden sind. Anhaltspunkte geben die kleinsten Zentralvenen im Präparat sowie die Läppchengröße. Eine Zentralvene mit übermäßig breitem Lumen wird als erweitert bezeichnet (+).

Bei den Sinusoiden dient der Erythrozytendurchmesser als Orientierungsgröße. Eine geringgradige Erweiterung der Sinusoide, die im Schnitt etwa 10 µm breit sind, auf 2 Erythrozytendurchmesser ist mit + angegeben, +++ entsprechen einer Verbreiterung auf das Doppelte des Normalen, ++ bezeichnet den Zwischenwert.

In engem Zusammenhang mit der Sinuserweiterung steht die Atrophie der Leberzellbälkchen. Eine Verschmälerung auf einer Zellage, von der nur noch ein dünner Zytoplasmafaden mit Kern erhalten ist, trägt +++. Bälkchenatrophie durch Verkleinerung der Zellen - kenntlich an der Kern-Plasma-Relation - hat +.

Als Maß für den Grad der Nekrose liegt eine Einteilung von SHERLOCK (1951) vor, die die Entfernung Zentralvene -

Periportalfeld drittelt und je nach Ausmaß in dieser Richtung 3 Grade bestimmt. Da in der vorliegenden Untersuchung aber öfters intermediäre Nekrosen auftraten und die zentroperiphere Distanz bei den Neugeborenenlebern zu unterschiedlich ist, wurde die Einteilung von SHERLOCK nicht angewandt. Stattdessen galten Einzelzellnekrosen als +, Gruppenzellnekrosen bzw. Nekrosen kleinerer Areale als ++ und ausgedehnte Parenchymzerstörungen, die bis zu 70% des Läppchens oder auch mehrere benachbarte Läppchen betreffen, als +++.

Eine Verfettung liegt vor, wenn bei mittlerer Vergrößerung (x 125) 10% des Gesichtsfeldes betroffen sind. +++ gilt für großtropfige, ++ für mittelgroßtropfige und + für kleintropfige Verfettung. Dabei kann aber auch einmal eine kleintropfige Verfettung so ausgebreitet sein, daß sie mit ++ bezeichnet wird.

Bei der Verdickung der Zentralvenenwände, die physiologischwerweise kollagene Fasern enthalten, gilt eine mäßige zusätzliche Auflagerung als +, eine Verdoppelung der Breite dieser Schicht als +++.

Die interstitielle Fibrose ist mit + gekennzeichnet, wenn in der Masson-Goldner oder van Gieson-Färbung feine kollagene Fasern sichtbar werden, die sich von einer Zentralvene aus fingerartig in das umgebende Parenchym vorschieben. Bei deutlichen Bindegewebsfaserzügen im interstitiellen Bereich wird von +++-Ausprägung gesprochen, bei einer diffusen Ausbreitung feiner Bindegewebsfasern im Interstitium von ++.

Gruppeneinteilung nach dem Ausmaß histologischer Veränderungen

Gruppe I

Definition : + bei Stauung, Nekrose und Fibrosierung, keine oder nur sehr diskrete Parenchymveränderungen.

Anzahl : 13 (21 %)

Gruppe II

Definition : ++ bei Stauung, 0-+ bei Leberzellbälkchenatrophie, ++ bei Nekrose, +-++ bei Verfettung, 0-+ bei interstitieller Fibrose.

Anzahl : 28 (45 %)

Gruppe III

Definition : ++ - +++ bei Stauungszeichen, Leberzellbälkchenatrophie, Nekrose, Verfettung und interstitieller Fibrose.

Anzahl : 21 (34 %)

Die Gruppenbildung ist eine in gewisser Weise willkürliche Grenzziehung und die Übergänge sind fließend.

Klinische Befunde

Herzkatheter-Untersuchung.

Diese Untersuchung wird an der hiesigen Kinderklinik grundsätzlich dann durchgeführt, wenn bei einem Kind im 1.Lebensjahr der Verdacht auf ein Herzvitium besteht.

Die Indikation hängt aber von der erwarteten Diagnose ab (bei kleinem Ventrikelseptumdefekt wird nicht katheterisiert) und vom Allgemeinzustand des Kindes. Bei Zeichen der drohenden Herzinsuffizienz - bei Cyanose, Kardio- oder Hepatomegalie etc - ist das Risiko der Untersuchung zu groß.

Die Katheterisierung wird nach der Seldinger-Technik ohne Narkose durchgeführt und ist immer mit einer zusätzlichen Angiokardiographie verbunden. Wenn nicht von vornherein

ein Linksherzkatheter geplant ist, wird während der Untersuchung entschieden (z.B. bei großen Shunts), wie weit der Katheter vorgeschoben wird.

In 30 (48 %) Fällen dieser Arbeit war an der kardiologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik eine Herzkatheterisierung durchgeführt worden. Von den dabei gewonnenen Daten sind hier folgende Werte übernommen :
Druckverhältnisse im re.Vorhof/ re.Ventrikel/ Sauerstoffsättigungsgrad im li. Ventrikel.

Nicht bei jeder Katheterisierung konnten alle diese Werte gewonnen werden. Insgesamt stehen 94 Einzeldaten zur Verfügung. In Fällen, wo eine Herzkatheterisierung nicht in Frage kam, wurde anhand klinischer Aussagen, wie Cyanose, Schock etc.,auf die hämodynamische Situation geschlossen.

Tabelle 1 : Normwerte für Druck (mmHg) und Sauerstoffsättigung im Herzen des Neugeborenen und während der Säuglings- und Kleinkindperiode. (NADAS/FYLER 1972).

Druck	Sgl. und KK	NG
im rechten Vorhof	a= 3-7, v= 2-5, m= 1-5	m= 0-3
im rechten Ventrikel	15-30/2-5	
im linken Vorhof	a= 3-7, v=5-15, m=5-12	m= 1-4
im linken Ventrikel	80-130/5-10	
Sauerstoffsättigung		
im rechten Herz	78 %	
im linken Herz	96 %	

Bei Messungen der Sauerstoffsättigung bei Kindern mit Fallot'scher Tetralogie kam HARNACK (1974) zu dem Ergebnis, daß eine sichtbare Cyanose erst ab 78 % O_2-Sättigung im

linken Ventrikel auftritt. Der Bereich zwischen 78 % und 96 % ist demnach eine Latenzzone. Beim klinischen Vermerk "Cyanose" wurde daraufhin eine arterielle O_2 - Sättigung von höchstens 78 % angenommen.

ERGEBNISSE

Korrelation der histologischen und klinischen Befunde

Bei den 62 Patienten traten 21 verschiedene Gefäß- und/ oder Herzmißbildungen auf. Drei Faktoren, die sich aus den Vitien ergeben, werden auf ihre Auswirkung auf die Leber untersucht :

1. Rückstau, der den Druck im Lebergefäßsystem erhöht,
2. verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes im linken Ventrikel und
3. herabgesetzte Auswurfleistung des linken Ventrikels.

Nach den klinischen Daten waren die Faktoren folgendermaßen mit den Vitien kombiniert :

14 (23 %) der Vitien mit 1 Faktor
27 (43 %) der Vitien mit 2 Faktoren
21 (34 %) der Vitien mit 3 Faktoren

In welchem Ausmaß ergänzen sich nun die 3 Faktoren in ihrem Einwirken auf die Leber ? Um darüber Aufschluß zu erhalten, wird der Grad der Leberschädigung korreliert mit der Zahl der zusammenwirkenden Faktoren.

Der Grad der Leberschädigung ist (nach histologischen Gesichtspunkten geordnet) in den Präparate-Gruppen I-III erfaßt.Gruppe I zeigt die geringsten, Gruppe III die schwersten Schäden. Die genannten 3 Faktoren sind aus den klinischen Daten herausgelesen.

Tabelle 2 : Verteilung der histologischen Präparate aus den Gruppen I-III auf die Herzfehler mit 1, 2 oder 3 Faktoren.

Die Prozentangaben beziehen sich auf den Bestand der Einzelgruppe :
Gr. I : 13 Präparate,
Gr. II : 28 Präparate,
Gr.III : 21 Präparate.
Sie sind zu ganzen Zahlen auf- bzw. abgerundet.

1 Faktor			2 Faktoren			3 Faktoren		
Gr.I	Gr.II	Gr.III	Gr.I	Gr.II	Gr.III	Gr.I	Gr.II	Gr.III
3	9	2	9	16	2	1	3	17
(23%)	(32%)	(10%)	(69%)	(57%)	(10%)	(8%)	(11%)	(80%)

Es zeigt sich eine positive Korrelation. Je mehr Faktoren zusammenwirken, umso schwerer der Leberschaden. So läßt sich- grob gesprochen - das Ergebnis der Tabelle zusammenfassen:

In Prozenten ausgedrückt, kamen Vitien, die mit 1 Faktor kombiniert waren, in

Gruppe I bei 23 % der Fälle vor, in
Gruppe II bei 32 % der Fälle, in
Gruppe III bei 10 % der Fälle.

Vitien, die mit 3 Faktoren kombiniert waren, gab es bei

Gruppe I in 8% der Fälle, in
Gruppe II in 11% der Fälle und in
Gruppe III in 80% der Fälle.

Das Ergebnis entspricht der Erwartung, daß die Mehrzahl der Patienten mit einem "3-Komponenten-Vitium", das die Leber sowohl durch Rückstau als auch durch zusätzliche Hypoxämie und Ischämie angreift, in der Gruppe III der histologischen Einteilung erscheinen. Die Gruppe I weist dagegen die meisten "1-Faktor-Vitien" auf.

Tabelle 3 : Es sind nochmals die Faktoren 1,2,3 und ihr einzelnes bzw. gemeinsames Auftreten in den Präparategruppen angeführt.

Die Prozentangaben beziehen sich auf 62 Präparate = 100% und sind zu ganzen Zahlen auf- bzw. abgerundet.

		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Faktor :	Rückstau	1 (2%)	3 (5%)	1 (2%)
	Hypoxämie	2 (3%)	4 (6%)	1 (2%)
	Ischämie	____	2 (3%)	____
Faktoren:	Rückstau/ Hypoxämie	3 (5%)	9 (14%)	1 (2%)
	Rückstau/ Ischämie	1 (2%)	5 (8%)	____
	Hypoxämie/ Ischämie	5 (8%)	2 (3%)	1 (2%)
Faktoren:	Rückstau/ Hypoxämie/ Ischämie	1 (2%)	3 (5%)	17 (27%)

Die Aufgliederung gibt Hinweise dafür, daß die hämodynamische und blutchemische Situation, die aus der Herz-/Gefäßmißbildung hervorgeht, mit steigender Komplexität zunehmend leberschädlich wirkt.

Wenn man sich nun die Verteilung der Herzfehlertypen im einzelnen ansieht, so findet man sie über alle drei Gruppen der histologischen Einteilung verstreut - mit einer leichten Häufung von Endokardfibroelastose, Aortenisthmusstenose und hypoplastischem Links-Herz-Syndrom in der Gruppe III. Im übrigen lassen sich aber die e i n z e l n e n Vitien nicht mit dem Maß der Leberschäden korrelieren. Das wurde in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen (SHERLOCK 1951, WHITE et.al.1955). Die Kombination der Vitien und ihre Ausprägung im einzelnen ist das entscheidende Moment.

Dabei zeigen sich die erwarteten Zusammenhänge
zwischen Stauung und Tricuspidalatresie,
Tricuspidalinsuffizienz, Vorhofseptumdefekt, verminderter Leistung des rechten Ventrikels,
zwischen Hypoxie und verringerter Lungendurchblutung oder Rechts-Links-Shunt und
zwischen Ischämie und vermindertem cardialen "Output" des linken Ventrikels oder Links-Rechts-Shunts.

Weiter untermauern die Tabellen die These, daß das gemeinsame Auftreten zweier oder dreier Komponenten zu den schwersten Leberschäden führt - zu schwereren jedenfalls, als das Auftreten einzelner Noxen im Extrem. Das zeigt sich am Prozentsatz der Überschneidungen, der von Gruppe I nach Gruppe III deutlich zunimmt. Man muß allerdings berücksichtigen, daß es auch beim Zusammengehen zweier oder dreier schädigender Komponenten noch graduelle Unterschiede gibt, so daß Vertreter dieser Kategorien in allen drei Gruppen auftauchen.

Bei den Herzfehlern mit 3 Komponenten handelt es sich im Fall der Gruppe I um eine Lungenvenenfehlmündung mit Ventrikelseptumdefekt in die Vena cava sup., die zu einem erheblichen Links-Rechts-Shunt mit Belastung des rechten Herzens und sodann zu einer Mischungscyanose führte. Über einen Rechts-Links-Shunt auf Ventrikelebene gelangte das Blut ins linke Herz, wo aufgrund des mangelhaften Angebots auch die Auswurfleistung hinter der Norm zurückblieb.

Makroskopisch konnten am Herzen umschriebene stecknadelkopfgroße intramyokardiale Blutungen nachgewiesen werden.

Bei der Herzkatheterisierung 9 Tage vor dem Tod lag der Druck im rechten Vorhof bei 7.5/3 mmHg ; im rechten Ventrikel herrschte Systemdruck.
Im histologischen Präparat fanden sich lediglich Zeichen der beginnenden chronischen Stauung.

Für Gruppe II steht ein Patient, dessen Herz einen double-outlet right ventricle mit Transposition der großen Gefäße, eine subvalvuläre Pulmonalstenose und 2 Ventrikelseptumdefekte aufwies. Damit war eine Mischungscyanose, der Verdacht auf eine verminderte Auswurfleistung und eine hohe Druckbelastung des rechten Herzens gegeben. Die Sauerstoffsättigung lag im rechten Vorhof bei 40%. Kurz darauf wurde eine Operation nach RUSHKIND durchgeführt, und es ist denkbar, daß sich die hämodynamische Situation postoperativ verschlechtert hat. Im histologischen Präparat, das die Situation im Finalstadium 5 Tage nach der Katheterisierung wiedergibt, findet sich eine deutlich ausgeprägte Sinusstauung und eine mittelschwere Bälkchenatrophie.

Die übrigen "3-Komponenten-Fehler" zeigen histologische Leberveränderungen, die denen der Gruppe III entsprechen. Es sind in der Hauptsache Herzfehler mit Endokardfibroelastose, Aortenisthmusstenose und hypoplastischem Ventrikel.

Bei der Aortenisthmusstenose handelt es sich in jedem Fall um die präduktale Form. Sie verläuft mit Ischämie und Mischungshypoxämie, da der Ductus arteriosus noch offen ist. Durch Hochdruck und Insuffizienz des linken Ventrikels kam es in diesen Fällen zu einer Belastung des rechten Herzens - entweder über einen Rückstau via Lungenkreislauf oder direkt durch eine offene Verbindung auf Vorhof- oder Ventrikelebene.

Tabelle 4 :

Zusammenstellung von Sektions-Nr., Alter, anatomischer Diagnose, Druck im rechten Vorhof, rechten Ventrikel, arterieller Sauerstoffsättigung im linken Ventrikel, Termin der Herzkatheterisierung, Operation und Todestag (+).

Ordnung der Daten nach Gruppen I - III und nach der Zugehörigkeit zu den 1-, 2- oder 3-Faktoren-Vitien.

(T = Tage, M = Monate, J = Jahre, k.D. = es liegen keine Daten vor)

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK	Termin OP Tod +	
1 FAKTOR								
Gr. I								
12/74	2 M	Ventrikelseptumdefekt	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau
305/74	8 T	Atrio-Ventrikular-Kanal mit pulmonaler Hypertonie	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie
774/75	7 J	Single ventricle mit valvulärer Pulmonalstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie
Gr. II								
74/75	1 T	Fallot'sche Tetralogie mit geringer Pulmonalstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie
286/74	7 M	Supravalvuläre Pulmonalstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Ischämie
415/74	4 M	Valvuläre Pulmonalstenose, offenes Foramen ovale	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie
34/75	3 M	Endo-u.epikardiale interstitielle Fibrose des li. Ventrikels,pulmonale Hypertonie III,dysplastische Aortenklappe	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Ischämie

noch Gr.II

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
93/75	7 M	Atrio-Ventrikular-Kanal, pulmonale Hypertonie II, OP des offenen Ductus arteriosus	a=10 v= 5	90-100/ 0-10 (50)	normal	25.10. '74 5.2. 75 +	Nov.74	Rückstau
189/75	9 M	Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus Typ 1, pulmonale Hypertonie II	15/0	120/0	normal	30.1. 75 14.3. 75 +	13.3. 75	Rückstau
170/75	5 M	Ventrikel-u.Vorhofseptumdefekt, pulmonale Hypertonie	a=11 v=10 m= 6	80/ 0-9	92	27.1. 75 5.3. 75 +	3.3. 75	Rückstau
381/74	1 M	Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus	3	65/10	62	30.5. 74 8.6. 74 +		Hypoxämie
264/75	5 M	Atrio-Ventrikular-Kanal mit pulmonaler Hypertonie	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie
Gr. III								
206/75	3 T	Offenes Foramen ovale, persistierender Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau
293/75	3 M	Atrio-Ventrikular-Kanal, Pulmonalatresie, enger offener Ductus arteriosus	5	80/ 0-6	60	21.4. 75 4.5. 75 +	WCA 2.5. 75	Hypoxämie

2 FAKTOREN

Gr. I.

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
71/75	1 T	Komplette Transposition der großen Gefäße	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie-Ischämie
199/75	2 J	Transposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt, Aorten- und Pulmonalektasie	m 6/0 m 2/0	75/ 0-5	97 84	7.5. 73 5.6.74 18.3. 75 +	18.3. 75	Rückstau-Ischämie
514/74	1 J	Transposition der großen Gefäße, Tricuspidal- und Pulmonalatresie	5/0	k.D. 80/75/ 0-5	79 55	11.9. 73 30.7. 74 7.8. 74 +	7.8. 74	Hypoxämie-Ischämie
263/74	8 T	Hypoplastischer re.Ventrikel mit Pulmonalatresie und Tricuspidalinsuffizienz	k.D.	k.D.	49	11.4. 74 16.4. 74 +	11.4. 74	Rückstau-Hypoxämie
420/74	1 M	Pulmonalatresie, subvalvuläre Aortenstenose, relative Tricuspidalinsuffizienz	m=5	170/ 0-15	40	26.6. 74 1.7. 74 +	29.6. 74	Hypoxämie-Ischämie
478/74	6 T	Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt mit Aortenbogenatresie	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie-Ischämie
565/74	4 M	Lungenvenenfehlmündung	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
noch Gr.I.								
134/75	1 M	Atrio-Ventrikular-Kanal	a=7 v=3 m=2.5	68/ 10p.0.	82	13.2.75 23.2.75 +	19.2.75	Hypoxämie-Ischämie
621/73	3 J	Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt mit re-li-Shunt	a=7 v=5 m=4	95/ 10-45	86	22.6.73 1.10.73 +	1.10 73	Rückstau-Hypoxämie
Gr. II								
642/74	5 T	Hypoplastischer li. Ventrikel mit Aortenbogenatresie, schlitzförmig offenem Foramen ovale und weit offenem Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Hypoxämie-Ischämie
113/74	10 T	Valvuläre Pulmonalstenose und Subaortenstenose mit hochsitzendem Ventrikelseptumdefekt	a=8.5 v=4 m=2.5	175/ 0-7 (55)	k.D.	10.2.75 15.2.75 +		Rückstau-Ischämie
342/75	15 T	Atrio-Ventrikular-Kanal mit relativer Aortenstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie
224/74	15 T	Ventrikelseptumdefekt mit Tricuspidalinsuffizienz, Endo- und Myokardfibrose des li.Ventrikels	10/5	22/ 0-11	k.D.	16.3.74 29.3.74 +		Rückstau-Ischämie

noch Gr.II

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
90/74	1 T	Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt mit Aortenisthmusstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Ischämie
123/74	7 M	Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt mit Aortenisthmusstenose	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Ischämie
77/74	6 T	Ventrikelseptumdefekt und pulmonale Hypertonie	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie
351/75	1 J	Hypoplastischer re. Ventrikel mit Endokardfibroelastose, kleiner Ventrikelseptumdefekt	a=13 v=6 m=7	57/ 0-8 p.OP	35	25.4. 75 2.6. 75 +	22.4. 75	Rückstau-Hypoxämie
84/75	6 J	Fallot'sche Tetralogie	m=8	100/ 0-10	k.D.	14.6. '72 5.2. 75 +	Aug. 72	Rückstau-Hypoxämie
350/74	16 T	Hypoplasie des re. Ventrikels, hochsitzender Ventrikelseptumdefekt, Tricuspidalatresie, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie

noch Gr. II

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
158/75	7 T	Dextrokardie mit Atrio-Ventrikular-Kanal und Transposition der großen Gefäße, Atresie der Aorta ascendens und Pulmoralis, offener Ductus arteriosus	3/0 (1,5)	25	67	27.2.75 3.3.75 +		Hypoxämie-Ischämie
439/74	4 M	Transposition der großen Gefäße	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie
294/74	2 M	Transposition der großen Gefäße	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	Rückstau-Hypoxämie
645/74	10 T	Schwerer Vorhofseptumdefekt, mäßige Aortenisthmusstenose, offener Ductus arteriosus	normal	k.D.	94	-	-	Rückstau-Ischämie
217/74	4 T	Ektatischer re.Vorhof, zweizipfelige Tricuspidalis, Pulmonalatresie, offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus	a=6 v=1 m= 2.5	50/ 0-10 (20)	k.D.	29.3.75 31.3.75 +	WCA 30.3.75	Rückstau-Hypoxämie
391/74	12 T	Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalatresie, offener Ductus arteriosus	k.D.	50/20 (33)	89	10.6.74 14.6.74 +		Rückstau-Hypoxämie

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP	
2 FAKTOREN								
Gr.III								
227/75	6 J	Atrio-Ventrikular-Kanal, infundibuläre Pulmonalstenose	8/4 (6)	100/ 0-7 (50)	78,5	9.4.74 5.4.75 +	4.4.75	Rückstau-Hypoxämie
457/74	1 M	Atrio-Ventrikular-Kanal,tiefsitzendes mediales Tricuspidalsegel,pulmonale Hypertonie,hypoplastischer Aortenbogen,offener Ductus arteriosus	6	63/ 0-5 (26)	k.D.	12.7.74 12.7.74 +	-	Rückstau-Hypoxämie
3 FAKTOREN								
Gr. I								
606/74	2 M	Lungenvenenfehlmündung in V.cava superior	7,5/3	105/ 0-12	k.D.	9.9.74 18.9.74 +	-	
Gr. II.								
297/75	3 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit schwerer Endokardfibroelastose,zweizipfelige Aortenklappe, Tricuspidalinsuffizienz, weit offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	
83/74	6 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit Ventrikelseptumdefekt, mäßige Aortenisthmusstenose, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-	

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP
noch Gr.II							
209/75	7 T	Double outlet right ventricle, 2 Ventrikelseptumdefekte, Transposition der großen Gefäße, subvalvuläre Pulmonalstenose, offener Ductus arteriosus	a=7 v=3,5 m=4	k.D.	k.D.	19.3.75 24.3.75 +	-
Gr.III							
324/75	3 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit schwerer Endokardfibroelastose, valvuläre Aortenstenose, ektatischer Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
697/74	8 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit schwerer Endokardfibroelastose, Aortenklappenhypoplasie, offenes Foramen ovale	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
405/75	7 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit schwerer Endokardfibroelastose, Aortenklappenatresie, Mitralinsuffizienz, weit offener Ductus arteriosus	8	60/ 0-10	k.D.	3.7.75 3.7.75 +	-

noch Gr.III

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP
142/75	11 T	Hypoplastischer li.Ventrikel mit schwerer Endokardfibroelastose, Aortenklappenatresie, offener Ductus arteriosus	20/ 5-19	100/ 0-15 (50)	75	24.2.75 24.2.75 +	-
133/74	4 T	Schwere Endokardfibroelastose der li.Ausflußbahn, valvuläre Aortenstenose, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
20/75	7 T	Aorten-u.Mitralklappenatresie, Hypoplasie der Aorta ascendes u. des Aortenbogens, offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
536/74	14 T	Single ventricle, Lungenvenenfehlmündung, Mitralatresie, Aortenisthmusstenose, weit offener Ductus arteriosus	12/ 5-8	70/ 0-10	72	6.8.74 14.8.74 +	-
385/74	6 M	Atrio-Ventrikular-Kanal, pulmonale Hypertonie, Tricuspidalinsuffizienz, weit offener Ductus arteriosus	7/3	45/5	92	21.5.74 14.6.74 +	-

noch Gr.III

Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP
62/74	6 M	Transposition der großen Gefäße, Pulmonalstenose, Aortenisthmusstenose	10/ 3-7	86,5	47,5	24.1.74 25.1.74 +	24.1.74
303/75	7 T	Transposition der großen Gefäße mit Tricuspidalatresie, hypoplastischem re.Ventrikel, Aortenbogenatresie, weit offenem Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
391/75	12 T	Single ventricle mit Pulmonal-, Mitral- und Aortenisthmusstenose, Zustand nach OP der Pulmonalstenose und des offenen Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	OP
372/75	2 M	Transposition der großen Gefäße (Zustand nach MUSTARD-OP), oberer Einflußstau durch Hamartom im Thymus, hypertensive Vaskulopathie	k.D.	k.D.	k.D.	-	OP
348/74	1 M	Lungenvenenstenose im Bereich d.Einmündungsstelle in den li.Vorhof, Einflußstau re.	13/0 (5)	110/ 0-10	88,5	20.5.74 22.5.74 +	-

noch Gr. III

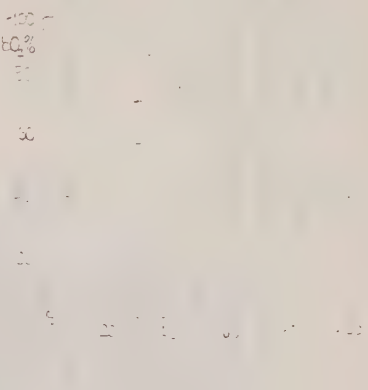
Sekt.Nr.	Alter	Anatomische Diagnose	Druck re.A. (mmHg)	Druck re.V. (mmHg)	O_2 - Sätt. in %	Termine HK Tod +	Termin OP
456/74	7 M	Hypoplastischer Aortenbogen mit weit offenem Ductus arteriosus und hochsitzendem Ventrikelseptumdefekt	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
318/75	12 T	Hypoplastischer re.Ventrikel mit Tricuspidalatresie und hypoplastischer A.Pulmonalis, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, funktionelle Aortenstenose	a=6 v=3 m=2	k.D.	k.D.	6.5.75 15.5.75 +	15.5.75
467/74	1 M	Double outlet right ventricle II, leichte Hypoplasie des li.Ventrikels, hochsitzender Ventrikelseptumdefekt, mäßige Aortenisthmusstenose, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-
379/75	13 T	Double outlet right ventricle mit hochsitzendem Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus	k.D.	k.D.	k.D.	-	-

DISKUSSION

Physiologische Besonderheiten des Neugeborenen Blutes

Das Neugeborenen-Blut enthält 50 - 80% fetales Hämoglobin, das zwar schnell abgebaut wird, aber doch erst in wenigen Monaten auf einen Prozentanteil von 10 zurückgeht.

Gegenüber dem HbA zeichnet sich das HbF durch eine erhöhte Sauerstoff-Affinität (s.Diagramm) und vor allem durch eine erhöhte O_2-Kapazität aus. Der Hämoglobingehalt beträgt in den ersten 24 h noch 20,0 g% (16,0 g% beim Erwachsenen), die O_2 - Kapazität 24 ml O_2/100 ml Blut (18 ml O_2/100 ml Blut beim Erwachsenen). Das fetale Blut ist bei einem Druck von 30 Torr zu 70% mit O_2 abgesättigt, gegenüber 57% beim Erwachsenen. Auf der anderen Seite behindert eine erhöhte Sauerstoff-Affinität die O_2-Abgabe im Gewebe.



pO_2 in Torr
O-Bindungskurve v.Mutter (M) und Fet (F)

Diese Besonderheiten werden durch Abbau des HbF bzw. verminderten Aufbau und eine gleichzeitige Abnahme der O_2-Affinität langsam ausgeglichen. Erst zur Pubertät aber werden die relativ konstanten Normwerte des Erwachsenenalters erreicht, so daß die Leber vor allem in den ersten Lebensmonaten von Blut in einer sich ständig verändernden Zusammensetzung versorgt wird.
Die abhängig vom Lebensalter erschwerte O_2-Abgabe an das Gewebe ist möglicherweise eine der Ursachen für aus-

geprägte hypoxische Schäden der Leber bei Neugeborenen und Säuglingen in den ersten Monaten.

Die Sauerstoffsättigung der Vena umbilicalis, die im kindlichen Kreislauf die höchste Sauerstoffsättigung hat, liegt bei 50% (POPPER/SCHAFFNER 1961). Der größte Teil ihres Blutstromes fließt über den Ductus Arantii in die Vena cava, ein kleiner Teil gelangt - vermischt mit stark venosiertem Blut aus der Pfortader - in die Leber.

Eine O_2-Sättigung von weit unter 50% reicht also aus, um das Leberepithel vor der Geburt zu versorgen.

In der Zeit der Umstellung auf das extrauterine Leben antwortet die Leber auf verschiedene Noxen mit einem fast einheitlichen Reaktionsschema, entsprechend den Gewebearten, die an ihrem Aufbau beteiligt sind. Daraus erklärt sich, daß die typischen Stauungsschäden der Leber sowohl auf Druckeinwirkung als auch auf Hypoxämie bzw. Ischämie zurückzuführen sind.

Autolytische Umwandlung der Leber

Postmortal und auch bereits präfinal kommt es am Leberparenchym zu Änderungen der Zell- und Gewebsstruktur.

Nach WHITE et.al. (1955) verläuft die postmortale Autolyse bei Herzfehler-Patienten besonders rasch.

Nach SIEGENTHALER (1973) ist die zentroazinäre Verfettung in Autopsiepräparaten ein agonal entstandenes Phänomen und SHERLOCK (1951) findet in ihren Vergleichsstudien präfinal-postmortal eine zunehmende diffuse Verfettung, Schrumpfung der Leberzellbälkchen und Glykogenverlust; weiter zentroazinären Zellschwund und eine Verminderung der Stauungsblutfülle. Diese letztgenannten Befunde decken sich mit Angaben von POPPER (1961),

der bei angeborenen Herzfehlern mit Zyanose die Leber vergrößert findet. Dabei sind die Zentralvenen aber nicht erweitert - im Gegensatz zu Verhältnissen bei anderen Arten des Stauungsversagens - obgleich die Sinus erheblich weit gestellt sind. Zudem stellt er postmortal zentroazinäre Nekrosen fest, die zu Lebzeiten nicht vorhanden waren. In einer späteren Untersuchung deutet er diesen Befund als Folge des präfinalen Schocks.

Die Autolyse macht es schwer, an postmortal gewonnenen Leberproben das absolute Ausmaß von Schäden durch Herzfehler abzuschätzen.

In dieser Untersuchung liegt der Schwerpunkt jedoch auf dem Vergleich der Präparate untereinander und auf der Ausarbeitung relativer Unterschiede. Als Vergleich sind Leberschnitt-Präparate von Kindern vorhanden, die ohne Herzfehler verstorben waren.

Beschreibung der Vorgänge,
die zum Stauungsschaden führen

Die erste Zeit nach der Geburt befindet sich der Organismus des Neugeborenen in einer Phase zunehmender Stoffwechselanforderungen. Entsprechend steigt das Sauerstoffangebot an die einzelnen Organsysteme.

Für die Leber erhöht sich der Wert von unter 50 Vol% auf etwa 80 Vol%.

Wird ein Kind mit Herzfehler geboren, so kommt es auf das Vitium an, wie sich die Durchblutungssituation der Leber verändert. Bei Druckbelastung und Insuffizienz des rechten Herzens entsteht ein Rückstau, der die Leberdurchblutung von seiten der Vena portae behindert. Es kommt zu Strömungsverlangsamung und zur

Minderung des portalen Flows um bis zu 50% (KLINISCHE VISITE THOMAE 1974, HARNACK 1974). Die Vena portae trägt normalerweise bis zu 70% der Blutversorgung und deckt bis zu 60% des Sauerstoffbedarfs. Im Falle der Stauung sinkt das Gesamtangebot aus Arterie und Vene an beiden Größen auf etwa 2/3 ab.

Zu einem gewissen Grad kann das verringerte Sauerstoffangebot durch Erweiterung der arterio-venösen Differenz und durch erhöhten Flow der Arteria hepatica ausgeglichen werden (SCHOLTHOLT/SHIRAISHI 1970). Bei cyanotischen Herzfehlern mit zusätzlich niedriger Auswurfleistung des linken Ventrikels sind diesen Korrekturmechanismen jedoch enge Grenzen gesetzt.

Die akute Stauung manifestiert sich zunächst in einer passiven Erweiterung der Sinusoide und Zentralvenen mit Ansch oppung und perisinusoidalen Ödemen (KLINISCHE VISITE THOMAE 1974). Die durch Stase und arterieller Hypoxämie bedingte O_2-Unterversorgung führt zunächst ebenfalls zu einer Sinuserweiterung, dann zur Verfettung und hydropischen Schwellung (KLINISCHE VISITE THOMAE 1974).

Für die Atrophie der Leberbälkchen, die in diesen Fällen ausgedehnte Nekrosen und die reaktive Kollagenfaserbildung, kann man offenbar nicht nur eine Ursache verantwortlich machen. Hier ergänzen sich Druck, Hypoxämie und Mangeldurchblutung. Lediglich die zusätzliche Anlagerung kollagener Fasern in der Wand der Zentralvenen ist unbestritten auf eine lange Einwirkung erhöhten Druckes zurückzuführen. Die interstitielle Fibrose, die bei Nährstoffmangel (POPPER/SCHAFFNER 1961), Hypoxämie, als Lückenfüller bei Einzellnekrosen und bei erhöhtem Druck auftritt, war zur Beurteilung der Chronizität unbrauchbar.

Interstitielle Fibrose
als Maß der chronischen Stauung

Die interstitielle Fibrose wird in mehreren Untersuchungen an Erwachsenen (POPPER/SCHAFFNER 1961, SHERLOCK 1951, WHITE et.al. 1955) als Zeichen der chronischen Stauung gewertet.

Hier fand sich an den Lebern von 16 Neugeborenen, die schon in den ersten Lebenstagen (3.- 16.Tag) verstorben waren, eine verschiedengradige Vermehrung von kollagenfaserhaltigem Bindegewebe im Interstitium : 12 mal eine beginnende, 4 mal eine deutliche interstitielle Fibrose.

Bei den 4 Fällen mit deutlicher Fibrosierung innerhalb weniger Tage gibt es nur 1 mal einen Hinweis auf erhöhten Druck in den Sinusoiden; eine Hypoxämie ist dagegen allen gemeinsam. Bei den 12 Fällen mit beginnender Fibrose zeigen 2 nur Stauungszeichen, 4 nur Hypoxämie, sonst sind beide Faktoren gleichzeitig vorhanden.

Das läßt eine O_2-Untersättigung zumindest als Mit-Ursache bei der frühzeitigen Entstehung einer interstitiellen Fibrose in der Leber der Neugeborenen vermuten.

Die interstitielle Fibrose wurde deshalb weder als Indikator für reine druckbedingte Zustände noch als Zeichen der chronischen Stauung gewertet.

Intermediäre Nekrose

In 5 Fällen liegen Nekrosen im Bereich zwischen Zentralvene und Periportalfeld ohne Anschluß an Läppchen-

zentrum oder -peripherie. Das Ausmaß dieser intermediären Gewebsuntergänge ist unterschiedlich und variiert von Gruppenzell-Nekrosen bis zu ausgedehnten Zerfallszonen.

Herzkatheter-Untersuchungen waren in 2 Fällen durchgeführt worden und hatten im re. Vorhof Druckwerte im Bereich der Norm ergeben (5 und 8 mmHg). Die Sauerstoffsättigungswerte im linken Vorhof lagen dagegen bei 60 bzw. 80%.

In 2 anderen Fällen war der dilatierte rechte Vorhof Zeichen des Rückstaus.

Auch POPPER (1961) beschreibt bei Stauungslebern hydropische Veränderungen an Zellen der Intermediärzone.In seinem Kapitel über die Leberentwicklung steht die These, daß das Wachstum des Leberepithels in der Intermediärzone besonders ausgeprägt sei, einem physiologisch sonst weniger aktiven Bereich. Das bedeutet, daß die Zellen dieser Zone mit der Aufgabe der Parenchymvermehrung einer beträchtlichen Stoffwechselbelastung unterliegen und damit einen erhöhten Sauerstoffbedarf haben. Dazu kommt, daß die Arteriolen der A. hepatica die peripheren und zentralen Läppchenanteile versorgen. Damit ist die intermediäre Zone auf die O_2-Versorgung über die Vena portae angewiesen, die aber im Falle einer Stauung nicht ausreicht.

Es ist anzunehmen, daß noch andere Umstände an der Entstehung der intermediären Nekrosen beteiligt sind,denn sie treten nur in 5 Präparaten der Gruppe II und III auf. Als Hinweise auf die Ursachen ergeben sich wechselnde Kombinationen von Rückstau, Hypoxämie und Minderdurchblutung. Diese Kombinationen findet man aber auch bei zentralen Nekrosen.

Unterschiedliche Ausprägung der Stauung
und unterschiedliche Empfindlichkeit der Leberlappen

Ein Umstand, der allerdings auch die Beurteilung von Präparaten untereinander erschwert, ist die unterschiedliche Ausprägung der Stauung in verschiedenen Leberabschnitten. Ob mit ungleichmäßigen Zu- und Abflußverhältnissen ein Zusammenhang besteht, ist nicht restlos geklärt. Nach Theorien von POPPER ist aber der linke Lappen in der Neugeborenen- und Säuglingsperiode besonders anfällig für hypoxische Schäden. Zunächst bringt der ungünstige Abgangswinkel der Pfortaderäste für den linken Lappen eine relativ schlechtere Versorgungssituation. Der rechte Lappen erhält vermehrt Nahrungsstoffe aus dem Splanchnikusgebiet und ist so allgemein besser vor Schäden geschützt.

Zur objektiven Beurteilung sollten deshalb entweder Präparate aus möglichst vielen Leberbezirken herangezogen werden oder - wie es für die vorliegende Untersuchung geschehen ist - aus immer der gleichen Leberstelle.

Medikamenten-Metabolismus
bei Stauungslebern

In gestauten Lebern ist der Stoffwechsel und damit auch die Enzymaktivität herabgesetzt. Medikamente, die in der Leber metabolisiert werden sollen, können kumulieren und toxische Konzentrationen erreichen. Die Applikation von Digoxin und Digitoxin in normalen Dosen könnte zu Überdosierungszeichen am Herzen führen. Als Ausweg bietet sich der Wechsel auf Arzneimittel an, die hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, oder eine Verlängerung des Dosisintervalles.

Promethazin wird ebenfalls in der Leber abgebaut und kann bei Überdosierung besonders am vorgeschädigten Organ dort zu Parenchymschäden führen. Es wird als langwirkendes Sedativum und Hypnotikum bei Kindern den Barbituraten vorgezogen und auch zur Narkose - Prämedikation verwendet.

Die Narkose selbst ist für die Leber immer eine gewisse Gefahr. Nach Untersuchungen von POPPER (1961) führt jede Allgemeinnarkose zu einer Minderdurchblutung der Leber. Längere Operationen ohne Lungen-Herz-Maschine werden sich auf das ohnehin meist vorgeschädigte Organ sicher ungünstig auswirken.

Da alle Kinder Digitalispräparate erhielten, die meisten auch Sedativa und einige in Vollnarkose operiert wurden, ist eine zusätzliche Medikamentenschädigung der Leber bei den von uns untersuchten Kindern nicht auszuschließen.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 62 Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, die mit angeborenem Herzfehler in den Jahren 1974/75 verstorben waren, wurde die Leber histologisch untersucht. Dabei fanden sich verschiedene Grade der Leberschädigung, die mit den Herzfehlern in Verbindung gebracht wurden:

13 Fälle mit leichten Stauungszeichen und Parenchymveränderungen
28 Fälle mit mittelschwerer Stauung und deutlichen Nekrosen und
21 Fälle mit schwerer Stauung und ausgeprägten Parenchymveränderungen.

Um eine Beziehung zwischen Herzfehler und Leberveränderungen zu finden, wurden anatomische Diagnose, klinische und histologische Befunde korreliert. Die hämodynamische Situation wurde danach mit den Faktoren Rückstau, Hypoxämie und Ischämie beschrieben. Diese Faktoren traten jeweils einzeln oder kombiniert auf :

in 14 Fällen	1 Faktor allein,
in 28 Fällen	2 Faktoren und
in 21 Fällen	3 Faktoren kombiniert.

Es zeigte sich, daß die meisten der schweren Leberveränderungen dann auftraten, wenn alle drei Faktoren Rückstau, Hypoxämie und Ischämie zusammenwirkten. Von den 21 Fällen mit 3 Faktoren gehören 17 (80%) in die Gruppe der schwersten Leberveränderungen, von den 14 Fällen mit 1 Faktor nur 2 (14%).

Bei dem vorliegenden Kollektiv fiel auf, daß Herzfehler, die die Klappen des linken Herzens oder den Aortenbogen und die Herzscheidewand betreffen, in der Gruppe mit den schwersten Leberveränderungen am häufigsten sind (7 / 33%). Direkte Links-Rechts-Verbindungen auf Vorhof- oder Kammerebene führten zu Überlastung des rechten Herzens und zu massivem Rückstau. Wie oben ausgeführt, war jedoch die Druckerhöhung in den Sinusoiden nicht allein maßgebend für die Größenordnung der Schädigung. Entscheidend war, daß diese Herzfehler auch Hypoxämie und Ischämie verursachten.

Die Korrelationsversuche von WHITE et.al. (1955) und SHERLOCK (1951) zeigen, daß es bisher noch nicht möglich ist, bestimmten Herzfehlern eigene morphologische Leberveränderungen zuzuordnen. Die Leber reagiert auf

Noxen mit der ihr zur Verfügung stehenden Palette von Antwortmöglichkeiten. Dabei können O_2-Mangel und Druckbelastung gleichartige Reaktionsmechanismen induzieren. Ein Zusammengehen von Druckbelastung und O_2- Mangel in Form von Hypoxämie und Ischämie führt aber meist zu den schwersten Leberschäden.

LITERATURVERZEICHNIS

FEER,E., JOPPICH,G.	Lehrbuch der Kinderheilkunde G.Fischer Verlag, Stuttgart 1975, 23.Auflage.
HARNACK, G.A.	Kinderheilkunde Springer-Verlag,Berlin 1974, 3.Auflage.
HOLZNER,J.H.	Spezielle Pathologie Urban + Schwarzenberg, 1976, 2.Auflage
KLINISCHE VISITE THOMAE	Klinische Hepatologie Dr.Karl Thomae GmbH, Biberach a.r.Riß 1974
NADAS,A.S., FYLER, D.C.	Pediatric Cardiologie W.B.Saunders Comp. 1972, 3.Auflage
POPPER,H., SCHAFFNER,F.	Die Leber - Struktur und Funktion Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
SCHOLTHOLT, J., SHIRAISHI, T.	Wirkung einer allgemeinen Hypoxämie,Hypokapnie und Hyperkapnie auf die Durchblutung der Leber bei Steigerung des Sauerstoffverbrauchs der Leber Pflügers Archiv 318,202-216 (1970)
SHERLOCK, S.	The liver in heart failure Brit. Heart J.13,273-293 (1951)
SIEGENTHALER,W.	Lehrbuch der Physiologie Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, 3.Auflage
SIEGENTHALER,W.	Klinische Pathophysiologie Thieme-Verlag,Stuttgart 1973, 2.Auflage
WHITE,JT., LEEVY,C.M., BRUSCHA,A.M., GNASSI, A.M.	The liver in congestive heart failure Amer. Heart J.49,250-257, (1955)

Mein herzlicher Dank gilt Frau Univ.-Doz. Dr. H. FISCHBACH für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung bei Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. APITZ danke ich für die Erlaubnis, die klinischen Daten auswerten zu dürfen.

Fräulein Christa SCHMIDT danke ich für die geduldige Anfertigung der zahlreichen histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 17. 6. 1953 Geburt als erstes von zwei Kindern des Architekten Helmut Rost und seiner Frau Christa Rost, geb. Wagner, in Karl-Marx-Stadt. 1954 Übersiedelung nach Frankfurt/Main.

1960 Beginn der Schulzeit in Waiblingen.
1972 Abitur in Göppingen.

Von Juli 1972 bis April 1973 Wehrdienst in der Bundeswehr.

Ab dem Sommersemester 1973 Medizinstudium an der Universität Tübingen; zwischenzeitlich zwei Semester an der Universität Wien.

Abschluß des Studiums am 21. April 1980 mit dem Staatsexamen.